

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

補酵素型ビタミン B<sub>2</sub> 製剤

処方せん医薬品

エフ・エー・ディ

**FAD 注射液(5mg)“フソー”**

FAD Injection 5mg “Fuso”

|                                        |                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤 形                                    | 水性注射液                                                                                                                                                                            |
| 製 剤 の 規 制 区 分                          | 処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）                                                                                                                                                    |
| 規 格 ・ 含 量                              | 1mL 中フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 5.28mg（フラビンアデニンジヌクレオチドとして 5mg）                                                                                                                         |
| 一 般 名                                  | 和名：フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム（JAN）<br>洋名：Flavin Adenine Dinucleotide Sodium（JAN）                                                                                                       |
| 製 造 販 売 承 認 年 月 日<br>薬価基準収載・発売年月日      | 製造販売承認年月日：1964 年 5 月 26 日<br>薬価基準収載年月日：1978 年 4 月 1 日<br>発 売 年 月 日：1978 年 4 月 1 日                                                                                                |
| 開 発 ・ 製 造 販 売（輸 入）・<br>提 携 ・ 販 売 会 社 名 | 製造販売元：扶桑薬品工業株式会社                                                                                                                                                                 |
| 医薬情報担当者の連絡先                            |                                                                                                                                                                                  |
| 問 い 合 わ せ 窓 口                          | 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター 学術部門<br>TEL 06-6964-2763 FAX 06-6964-2706<br>(9:00～17:30 / 土日祝日を除く)<br>医療関係者向けホームページ <a href="http://www.fuso-pharm.co.jp/">http://www.fuso-pharm.co.jp/</a> |

本 I F は 2008 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## I F 利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな I F 記載要領が策定された。

### 2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [ I F の様式 ]

- ①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [ I F の作成 ]

- ① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「I F 記載要領 2008」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 〔I F の発行〕

- ①「I F 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

### 3. I F の利用にあたって

「I F の記載要領 2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での I T 環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、該当医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資料であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目 次

|                             |   |                            |    |
|-----------------------------|---|----------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                 | 1 | IV-13 治療上注意が必要な容器に関する情報    | 5  |
| I-1 開発の経緯                   | 1 | IV-14 その他                  | 5  |
| I-2 製品の治療学的・製剤学的特性          | 1 |                            |    |
| II. 名称に関する項目                | 2 | V. 治療に関する項目                | 6  |
| II-1 販売名                    | 2 | V-1 効能又は効果                 | 6  |
| (1) 和名                      | 2 | V-2 用法及び用量                 | 6  |
| (2) 洋名                      | 2 | V-3 臨床成績                   | 6  |
| (3) 名称の由来                   | 2 | (1) 臨床データパッケージ             | 6  |
| II-2 一般名                    | 2 | (2) 臨床効果                   | 6  |
| (1) 和名(命名法)                 | 2 | (3) 臨床薬理試験：忍容性試験           | 6  |
| (2) 洋名(命名法)                 | 2 | (4) 探索的試験：用量反応探索試験         | 6  |
| (3) ステム                     | 2 | (5) 検証的試験                  | 6  |
| II-3 構造式又は示性式               | 2 | 1) 無作為化並行用量反応試験            | 6  |
| II-4 分子式及び分子量               | 2 | 2) 比較試験                    | 6  |
| II-5 化学名(命名法)               | 2 | 3) 安全性試験                   | 6  |
| II-6 慣用名、別名、略号、記号番号         | 2 | 4) 患者・病態別試験                | 6  |
| II-7 CAS登録番号                | 2 | (6) 治療的使用                  | 7  |
| III. 有効成分に関する項目             | 3 | 1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)   |    |
| III-1 物理化学的性質               | 3 | ・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)        | 7  |
| (1) 外観・性状                   | 3 | 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した    |    |
| (2) 溶解性                     | 3 | 試験の概要                      | 7  |
| (3) 吸湿性                     | 3 | VI. 薬効薬理に関する項目             | 8  |
| (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点          | 3 | VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群     | 8  |
| (5) 酸塩基解離定数                 | 3 | VI-2 薬理作用                  | 8  |
| (6) 分配係数                    | 3 | (1) 作用部位・作用機序              | 8  |
| (7) その他の主な示性値               | 3 | (2) 薬効を裏付ける試験成績            | 8  |
| III-2 有効成分の各種条件下における安定性     | 3 | (3) 作用発現時間・持続時間            | 8  |
| III-3 有効成分の確認試験法            | 3 | VII. 薬物動態に関する項目            | 9  |
| III-4 有効成分の定量法              | 3 | VII-1 血中濃度の推移・測定法          | 9  |
| IV. 製剤に関する項目(注射剤)           | 4 | (1) 治療上有効な血中濃度             | 9  |
| IV-1 剤形                     | 4 | (2) 最高血中濃度到達時間             | 9  |
| (1) 剤形の区別、規格及び性状            | 4 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度         | 9  |
| (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、 |   | (4) 中毒域                    | 9  |
| 安定な pH 域等                   | 4 | (5) 食事・併用薬の影響              | 9  |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類    | 4 | (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した |    |
| IV-2 製剤の組成                  | 4 | 薬物体内動態変動要因                 | 9  |
| (1) 有効成分(活性成分)の含量           | 4 | VII-2 薬物速度論のパラメータ          | 9  |
| (2) 添加物                     | 4 | (1) コンパートメントモデル            | 9  |
| (3) 電解質の濃度                  | 4 | (2) 吸収速度定数                 | 9  |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量            | 4 | (3) バイオアベイラビリティ            | 9  |
| (5) その他                     | 4 | (4) 消失速度定数                 | 9  |
| IV-3 注射剤の調製法                | 4 | (5) クリアランス                 | 10 |
| IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意       | 4 | (6) 分布容積                   | 10 |
| IV-5 製剤の各種条件下における安定性        | 5 | (7) 血漿蛋白結合率                | 10 |
| IV-6 溶解後の安定性                | 5 | VII-3 吸収                   | 10 |
| IV-7 他剤との配合変化(物理化学的变化)      | 5 | VII-4 分布                   | 10 |
| IV-8 生物学的試験法                | 5 | (1) 血液－脳関門通過性              | 10 |
| IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法         | 5 | (2) 血液－胎盤関門通過性             | 10 |
| IV-10 製剤中の有効成分の定量法          | 5 | (3) 乳汁への移行性                | 10 |
| IV-11 力価                    | 5 | (4) 髄液への移行性                | 10 |
| IV-12 混入する可能性のある夾雑物         | 5 | (5) その他の組織への移行性            | 10 |
|                             |   | VII-5 代謝                   | 10 |
|                             |   | (1) 代謝部位及び代謝経路             | 10 |

|                                      |    |                                      |    |
|--------------------------------------|----|--------------------------------------|----|
| (2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種            | 11 | X-4 薬剤取扱い上の注意点                       | 16 |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合                   | 11 | (1)薬局での取り扱いについて                      | 16 |
| (4)代謝物の活性の有無及び比率                     | 11 | (2)薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)          | 16 |
| (5)活性代謝物の速度論的パラメータ                   | 11 | X-5 承認条件等                            | 16 |
| VII-6 排泄                             | 11 | X-6 包装                               | 16 |
| (1)排泄部位及び経路                          | 11 | X-7 容器の材質                            | 16 |
| (2)排泄率                               | 11 | X-8 同一成分・同効薬                         | 16 |
| (3)排泄速度                              | 11 | X-9 国際誕生年月日                          | 16 |
| VII-7 透析等による除去率                      | 11 | X-10 製造販売承認年月日及び承認番号                 | 16 |
| VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目             | 12 | X-11 薬価基準収載年月日                       | 16 |
| VIII-1 警告内容とその理由                     | 12 | X-12 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 17 |
| VIII-2 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)            | 12 | X-13 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容         | 17 |
| VIII-3 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由        | 12 | X-14 再審査期間                           | 17 |
| VIII-4 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由        | 12 | X-15 投薬期間制限医薬品に関する情報                 | 17 |
| VIII-5 慎重投与内容とその理由                   | 12 | X-16 各種コード                           | 17 |
| VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法           | 12 | X-17 保険給付上の注意                        | 17 |
| VIII-7 相互作用                          | 12 | XI. 文献                               | 18 |
| (1)併用禁忌とその理由                         | 12 | XI-1 引用文献                            | 18 |
| (2)併用注意とその理由                         | 12 | XI-2 その他の参考文献                        | 18 |
| VIII-8 副作用                           | 12 | XII. 参考資料                            | 19 |
| (1)副作用の概要                            | 12 | XII-1 主な外国での発売状況                     | 19 |
| (2)重大な副作用と初期症状                       | 12 | XII-2 海外における臨床支援情報                   | 19 |
| (3)その他の副作用                           | 12 | XIII. 備考                             | 20 |
| (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧             | 12 | その他の関連資料                             | 20 |
| (5)基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 | 12 |                                      |    |
| (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法                | 12 |                                      |    |
| VIII-9 高齢者への投与                       | 13 |                                      |    |
| VIII-10 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与             | 13 |                                      |    |
| VIII-11 小児等への投与                      | 13 |                                      |    |
| VIII-12 臨床検査結果に及ぼす影響                 | 13 |                                      |    |
| VIII-13 過量投与                         | 13 |                                      |    |
| VIII-14 適用上の注意                       | 13 |                                      |    |
| VIII-15 その他の注意                       | 14 |                                      |    |
| VIII-16 その他                          | 14 |                                      |    |
| IX. 非臨床試験に関する項目                      | 15 |                                      |    |
| IX-1 薬理試験                            | 15 |                                      |    |
| (1)薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)        | 15 |                                      |    |
| (2)副次的薬理試験                           | 15 |                                      |    |
| (3)安全性薬理試験                           | 15 |                                      |    |
| (4)その他の薬理試験                          | 15 |                                      |    |
| IX-2 毒性試験                            | 15 |                                      |    |
| (1)単回投与毒性試験                          | 15 |                                      |    |
| (2)反復投与毒性試験                          | 15 |                                      |    |
| (3)生殖発生毒性試験                          | 15 |                                      |    |
| (4)その他の特殊毒性                          | 15 |                                      |    |
| X. 管理的事項に関する項目                       | 16 |                                      |    |
| X-1 規制区分                             | 16 |                                      |    |
| X-2 有効期間又は使用期限                       | 16 |                                      |    |
| X-3 貯法・保存条件                          | 16 |                                      |    |

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯<sup>1)</sup>

フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) はリン酸リボフラビン (FMN) と共に生体における補酵素として、生体内酸化還元、すなわちミトコンドリア、ミクロソーム中で電子伝達系に関与している。1938 年 Warburg らによって単離され、1952 年に Christie らの化学合成により、その構造が決定された。

エフ・エー・ディー  
FAD 注射液 (5mg) ”フソー”は、後発医薬品として開発し、1964 年 5 月に承認を取得、1978 年 4 月に上市した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

FAD はフラビン酵素の補酵素として細胞内の酸化還元系やミトコンドリアにおける電子伝達系に働き、糖質、脂質、蛋白質等の生体内代謝に広く関与し、重要な役割を果たしている<sup>2)</sup>。

以下の効能・効果を有している。

◇ビタミンB<sub>2</sub>欠乏症の予防及び治療

◇ビタミンB<sub>2</sub>の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給 (消耗性疾患、妊産婦、授乳婦、はげしい肉体労働時など)

◇下記疾患のうち、ビタミンB<sub>2</sub>の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合

●口角炎、口唇炎、舌炎、口内炎

●肛門周囲及び陰部びらん

●急・慢性湿疹、脂漏性湿疹

●ペラグラ

●尋常性ざ瘡、酒さ

●日光皮膚炎

●結膜炎

●びまん性表層角膜炎、角膜部周擁充血、角膜脈管新生

## Ⅱ．名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

エフ・エー・ディー  
FAD注射液 (5mg) "フソー"

#### (2) 洋名

FAD Injection 5mg "Fuso"

#### (3) 名称の由来

該当しない

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム (JAN)

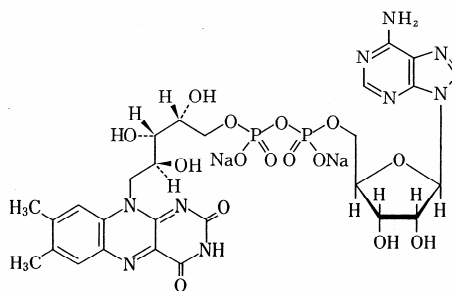
#### (2) 洋名 (命名法)

Flavin adenine dinucleotide sodium (JAN)

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{27}H_{31}N_9Na_2O_{15}P_2$

分子量 : 829.51

### 5. 化学名 (命名法)

disodium adenosine 5'-[(2*R*, 3*S*, 4*S*)-5-(7,8-dimethyl-2,4-dioxo-3,4-dihydrobenzo[*g*]pteridin-10(2*H*)-yl)-2,3,4-trihydroxypentyl diphosphate] (IUPAC)

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号 番号

FAD

### 7. CAS登録番号

84366-81-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

だいたい黄色～淡黄褐色の粉末で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はわずかに苦い。

##### (2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノール、エタノール (95)、エチレングリコール又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。

##### (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

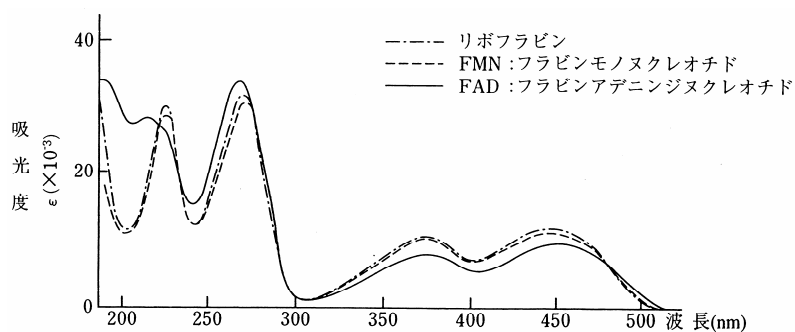
##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値<sup>1)</sup>

$[\alpha]_D^{20}$ :  $-21.0 \sim -25.5^\circ$  (脱水物に換算したもの 0.3g、水、20mL、100mm)

1.0g を水 100m L に溶かした液の pH は 5.5～6.5 である。



<吸収スペクトル>

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

光によって分解する。

#### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) リボフラビン部分の蛍光反応
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) ナトリウム塩及びリン酸塩の定性反応

#### 4. 有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法及び液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目（注射剤）

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別，規格及び性状

剤形の区別：水性注射液

規 格：1 アンプル（管）1mL 中フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウム 5.28mg（フラビンアデニンジヌクレオチドとして 5mg）を含む

性 状：黄色～だいたい黄色澄明、無痛性

#### (2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等

pH：5.5～6.5

浸透圧比：1.0～1.2

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

IV-1. (1)の項 参照

#### (2) 添加物

1 アンプル(1mL) 中

|        |              |       |
|--------|--------------|-------|
| 無痛化剤   | ベンジルアルコール    | 7mg   |
| 等張化剤   | 塩化ナトリウム      | 7mg   |
| 緩衝剤    | クエン酸ナトリウム水和物 | 0.7mg |
| pH 調節剤 | クエン酸水和物      | 適量    |

#### (3) 電解質の濃度

Na<sup>+</sup>：約 6.37mEq/L（フラビンアデニンジヌクレオチドナトリウムとして）

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

特になし

### 3. 注射剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目（注射剤）

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

#### 長期保存試験

| 保存条件  | 保存期間  | 保存形態 | 結 果  |
|-------|-------|------|------|
| 室温、遮光 | 48 ヵ月 | 最終包装 | 変化なし |

#### 光安定性試験

| 保存条件               | 保存期間 | 保存形態 | 結 果                  |
|--------------------|------|------|----------------------|
| 室温<br>120 万 Lux・hr | 20 日 | 最終包装 | ベンズアルデヒド様の臭い、着色、含量低下 |

### 6. 溶解後の安定性

該当しない

### 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

強酸性及びアルカリ性の注射液との混合、光分解などに注意する。光分解は糖類の添加により促進され、糖の濃度増加に依存する。また、Cu が混在すると分解が著しく促進される<sup>1)</sup>。

#### ＜pH 変動スケール＞

|    |                           |   |   |   |   |              |                            |   |   |    |       |    |    |    |
|----|---------------------------|---|---|---|---|--------------|----------------------------|---|---|----|-------|----|----|----|
| pH | 1                         | 2 | 3 | 4 | 5 | 6            | 7                          | 8 | 9 | 10 | 11    | 12 | 13 | 14 |
|    | ←10.0mL<br>(0.1mol/L HCl) |   |   |   |   |              | 10.0mL→<br>(0.1mol/L NaOH) |   |   |    |       |    |    |    |
|    | 1.45                      |   |   |   |   | 6.06 (試料 pH) |                            |   |   |    | 12.48 |    |    |    |

### 8. 生物学的試験法

該当しない

### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) リボフラビン部分の蛍光反応
- (2) ろ紙クロマトグラフィー

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法及び液体クロマトグラフィー

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

特になし

### 14. その他

特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

◇ビタミンB<sub>2</sub>欠乏症の予防及び治療

◇ビタミンB<sub>2</sub>の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給  
(消耗性疾患、妊産婦、授乳婦、はげしい肉体労働時など)

◇下記疾患のうち、ビタミンB<sub>2</sub>の欠乏又は代謝障害が関与すると推定される場合：

●口角炎、口唇炎、舌炎、口内炎

●肛門周囲及び陰部びらん

●急・慢性湿疹、脂漏性湿疹

●ペラグラ

●尋常性ざ瘡、酒さ

●日光皮膚炎

●結膜炎

●びまん性表層角膜炎、角膜部周擁充血、角膜脈管新生

上記の諸症のうちビタミンB<sub>2</sub>欠乏症の予防及び治療、ビタミンB<sub>2</sub>の需要が増大し、食事からの摂取が不十分な際の補給以外の効能・効果に対しては、効果がないのに月余にわたって漫然と使用すべきでない。

### 2. 用法及び用量

FAD（フラビンアデニンジヌクレオチド）として、通常成人1日1～40mgを1～2回に分けて皮下、筋肉内又は静脈内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

該当資料なし

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

##### 2) 比較試験

##### 3) 安全性試験

##### 4) 患者・病態別試験

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

特になし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ビタミン B<sub>2</sub> 剤（リボフラビン、リボフラビンリン酸エステルナトリウム）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

リボフラビン（ビタミン B<sub>2</sub>）は、生体内で ATP からリン酸を受けて FMN（リン酸リボフラビン）となり、さらに ATP からアデニル酸を受けて FAD（フラビンアデニンジヌクレオチド）となって生理活性を示す。

FMN や FAD は、補酵素としてそれぞれ特定の酵素蛋白と結合し、種々の酸化酵素や水素伝達酵素などいわゆる黄色酵素（フラビン酵素）を形成する。その作用機構はリボフラビンの還元型と酸化型の可逆反応によるものとされている。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

実験的リボフラビン欠乏症では皮膚の萎縮、角化、肥厚を伴う上皮の著明な変化が起こり、臨床的には脂漏性湿疹等の皮膚症状を初め、血液系・神経系の障害や角膜の血管新生があらわれることがある<sup>3, 4)</sup>。

リボフラビンには明白な薬理作用はないが、FAD にはそのアデニル酸部分によると考えられる末梢血管拡張作用、心拍数減少作用、血圧降下作用、心筋収縮力減弱作用等の薬理作用のあることが報告されている<sup>5, 6, 7)</sup>。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

VII-1. の項 参照

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

〈参考〉<sup>2)</sup>

血清中の FAD 含量正常値：1.8～3.0  $\mu$ g/100mL

全血中の総ビタミン B<sub>2</sub> 含量正常値：46～117ng/mL

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>8)</sup>

15 分後（FAD 注射液（5mg）〃フソー〃0.03mL/kg（FAD として 0.15mg/kg）を筋肉内及び皮下投与）

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常人 9 例（年齢 22～34 歳）に FAD として 10、20 及び 40mg を静脈内投与した場合の血中総ビタミン B<sub>2</sub> 濃度は、時間の経過とともに減少するが、血中濃度半減期（ $T_{1/2}$ ）の値はそれぞれ 66.0、61.1 及び 65.5 分で、投与量による差は認められなかった<sup>2)</sup>。

健常人に FAD 注射液（5mg）〃フソー〃0.03mL/kg（FAD として 0.15mg/kg）を筋肉内及び皮下投与後の血漿中のリボフラビン濃度は、筋肉内、皮下投与共に約 15 分後に最高血中濃度（それぞれ 42.44ng/mL、47.54ng/mL）となり、以後漸減し、180 分後にほぼ投与前値（約 3ng/mL）となった<sup>8)</sup>。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団（ポピュレーション） 解析により判明した薬物 体内動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) コンパートメントモデル

該当資料なし

#### (2) 吸収速度定数

該当しない

#### (3) バイオアベイラビリティ<sup>2)</sup>

健常人 9 例（年齢 22～34 歳）に FAD として 10、20 及び 40mg を静脈内投与した場合の  $AUC_{0-3hr}$  は、それぞれ  $4.11 \pm 0.80$ 、 $9.88 \pm 1.32$ 、 $24.70 \pm 1.93 \mu$ g·hr/dL であった。

#### (4) 消失速度定数<sup>2)</sup>

健常人 9 例（年齢 22～34 歳）に FAD として 10、20 及び 40mg を静脈内投与した場合の血中濃度半減期（ $T_{1/2}$ ）の値はそれぞれ 66.0、61.1 及び 65.5 分であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

|                              |                                                                                                                                |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (5) クリアランス                   | 該当資料なし                                                                                                                         |
| (6) 分布容積                     | 該当資料なし                                                                                                                         |
| (7) 血漿蛋白結合率 <sup>2)</sup>    | 60%                                                                                                                            |
| 3. 吸収                        | 該当しない                                                                                                                          |
| 4. 分布                        |                                                                                                                                |
| (1) 血液－脳関門通過性                | <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉<sup>2)</sup></p> <p>シロネズミの腹腔内に FAD として 20mg/kg 投与した試験では、脳内のビタミン B<sub>2</sub> 量の増加が認められている。</p>          |
| (2) 血液－胎盤関門通過性               | <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉<sup>2)</sup></p> <p>胎盤でリボフラビンに変換されて移行すると考えられている。</p>                                                     |
| (3) 乳汁への移行性                  | <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉<sup>2)</sup></p> <p>ビタミン B<sub>2</sub> を投与すると、その一部は必ず母乳中へ移行し、最高値は正常値の 2～4 倍となるが、尿中への移行量に比較すればわずかである。</p> |
| (4) 髄液への移行性                  | 該当資料なし                                                                                                                         |
| (5) その他の組織への移行性              | <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉<sup>2)</sup></p> <p>ラットに FAD (リボフラビンとして 300 μg) を皮下投与した試験では、腎臓、肝臓、心臓に FAD の増加がみられている。</p>                |
| 5. 代謝                        |                                                                                                                                |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 <sup>2)</sup> | <p>フラビン酵素の補酵素である FAD は、酵素蛋白 (アポ酵素) と結合し、生体内の酸化還元系に関与した後、ホスファターゼにより加水分解をうけ、尿中には主にリボフラビンとして排泄される。</p>                            |

## VII. 薬物動態に関する項目

|                                     |                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (2) 代謝に関与する酵素<br>(CYP450 等) の分子種    | 該当資料なし                                                                                                                                                                      |
| (3) 初回通過効果の有無及び<br>その割合             | 該当資料なし                                                                                                                                                                      |
| (4) 代謝物の活性の有無及び<br>比率 <sup>2)</sup> | フラビン酵素の補酵素である FAD は、生体内で酵素蛋白（アポ酵素）と結合した後、酸化還元機構に関与する。                                                                                                                       |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ                 | 該当資料なし                                                                                                                                                                      |
| 6. 排泄                               |                                                                                                                                                                             |
| (1) 排泄部位及び経路 <sup>2)</sup>          | 尿中。主にリボフラビンとして尿中に排泄される。                                                                                                                                                     |
| (2) 排泄率                             | <p>該当資料なし</p> <p>〈参考〉<sup>2)</sup></p> <p>シロネズミの腹腔内に FAD として 200 <math>\mu</math>g/mL を注射した場合、尿中に排泄されるビタミン B<sub>2</sub> の 90% 以上がリボフラビンで、9% が FMN であり、FAD は全く排泄されなかった。</p> |
| (3) 排泄速度                            | 該当資料なし                                                                                                                                                                      |
| 7. 透析等による除去率                        | 該当資料なし                                                                                                                                                                      |

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

|                                                                                                                                                                                      |                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1. 警告内容とその理由                                                                                                                                                                         | 添付文書に記載なし                                    |
| 2. 禁忌内容とその理由<br>(原則禁忌を含む)                                                                                                                                                            | 添付文書に記載なし                                    |
| 3. 効能又は効果に関連する<br>使用上の注意とその理由                                                                                                                                                        | 添付文書に記載なし                                    |
| 4. 用法及び用量に関連する<br>使用上の注意とその理由                                                                                                                                                        | 添付文書に記載なし                                    |
| 5. 慎重投与内容とその理由                                                                                                                                                                       | 添付文書に記載なし                                    |
| 6. 重要な基本的注意とその<br>理由及び処置方法                                                                                                                                                           | 添付文書に記載なし                                    |
| 7. 相互作用<br>(1)併用禁忌とその理由<br><br>(2)併用注意とその理由                                                                                                                                          | 添付文書に記載なし                                    |
| 8. 副作用<br>(1)副作用の概要<br><br>(2)重大な副作用と初期症状<br><br>(3)その他の副作用<br><br>(4)項目別副作用発現頻度及<br>び臨床検査値異常一覧<br><br>(5)基礎疾患, 合併症, 重症<br>度及び手術の有無等背景<br>別の副作用発現頻度<br><br>(6)薬物アレルギーに対する<br>注意及び試験法 | 添付文書に記載なし<br>(参考: 静脈内注射時の注意に関して、Ⅷ-14. の項 参照) |

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 高齢者への投与

添付文書に記載なし

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

添付文書に記載なし

11. 小児等への投与

添付文書に記載なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

尿を黄変させ、臨床検査値に影響を与えることがある。

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上の注意

(1) アンプルカット時：

本剤にはアンプルカット時にガラス微小片混入の少ないクリーンカットアンプル(CC アンプル)を使用しているが、さらに安全に使用するため、従来どおりエタノール綿等で清拭することが望ましい。

(2) 皮下・筋肉内注射時：皮下・筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に配慮すること。

- 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 2) 繰返し注射する場合には、注射部位を変え、たとえば左右交互に注射するなど配慮すること。  
なお、乳・幼・小児には連用しないことが望ましい。
- 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流を見た場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

(3) 静脈内注射時：静脈内注射の場合は、注射速度が速すぎると一過性の胸部不快感を訴えることがあるので、できるだけゆっくり注射すること。ゆっくり注射しても胸部不快感を訴える場合は、輸液等で希釈し点滴するか、又は皮下・筋肉内投与に切替えるなど適切な処置を行うこと。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <p>&lt;参考&gt;<sup>9)</sup></p> <p>(症例) 60 歳、男性。前壁中隔および下壁心筋梗塞により入院後、一旦回復したが、くも膜下出血のため 2 回目の入院となった。入院後、上大静脈留置カテーテル(中心静脈圧測定用)より、FAD10mg を含む各種ビタミン剤を希釈せずに投与していたところ、一過性の完全房室ブロックが認められた。試験的に各種ビタミン剤を単独で投与したところ、FAD により房室ブロックが惹起されていたことが判明した。硫酸アトロピン 0.5mg の前処理により、阻止された。</p> <p>(試験的検討) 健常男性 9 例(23~39 歳、平均 27.9 歳)で FAD の投与量を変えて、のべ 17 回の試験的投与を行ったところ、6 回のエピソードを認めた。</p> <p>検討 1 : 8 例に対して、FAD 10mg を希釈せずに右肘静脈より、1~2 秒注入した場合、1 例で胸内苦悶が出現した。</p> <p>検討 2 : 9 例に対して、FAD 30mg を 20%ブドウ糖液 20mL に希釈し、右肘静脈より、約 30 秒かけて注入した場合、5 例で胸内苦悶が出現した。この際、心拍出量の低下が認められており、胸内苦悶は FAD による心筋収縮力の減弱作用の結果、もたらされているものと推察された。</p> |
| 15. その他の注意 | 添付文書に記載なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 16. その他    | 特になし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

## IX. 非臨床試験に関する項目

|                                |                                                                                                                                            |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 薬理試験                        | 該当資料なし                                                                                                                                     |
| (1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照) |                                                                                                                                            |
| (2) 副次的薬理試験                    |                                                                                                                                            |
| (3) 安全性薬理試験                    |                                                                                                                                            |
| (4) その他の薬理試験                   |                                                                                                                                            |
| 2. 毒性試験                        |                                                                                                                                            |
| (1) 単回投与毒性試験 <sup>2)</sup>     | LD <sub>50</sub> g/kg : マウス経口 : >7000、マウス静注 : 589                                                                                          |
| (2) 反復投与毒性試験 <sup>2)</sup>     | ラットにおける 100 日間の FAD 経口摂取試験で、成人薬用量の 100 倍～200 倍量を与えた場合に雄に後半になってわずかながら体重の自然増加が抑制される傾向が認められている。また、雄の副腎と雌雄の別なく甲状腺に対しては、体重比をわずかに減少させる傾向がみられている。 |
| (3) 生殖発生毒性試験                   | 該当資料なし                                                                                                                                     |
| (4) その他の特殊毒性                   | 該当資料なし                                                                                                                                     |

## X. 管理的事項に関する項目

|                              |                                                     |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1. 規制区分                      | 製剤：処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）                    |
| 2. 有効期間又は使用期限                | 使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）                               |
| 3. 貯法・保存条件                   | 室温・遮光保存                                             |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点                |                                                     |
| (1) 薬局での取り扱いについて             | 該当しない                                               |
| (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） | 該当しない                                               |
| 5. 承認条件等                     | 該当しない                                               |
| 6. 包装                        | 1mL      50 管                                       |
| 7. 容器の材質                     | ガラス                                                 |
| 8. 同一成分・同効薬                  | 同一成分薬：フラビタン注 5mg（トーアエイヨー＝アステラス）<br>同 効 薬：ビタミン B 剤 等 |
| 9. 国際誕生年月日                   | 不明                                                  |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号          | 製造販売承認年月日：1964 年 5 月 26 日<br>承認番号：(39A) 第 3042 号    |
| 11. 薬価基準収載年月日                | 1978 年 4 月 1 日                                      |

## X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

X-13. の項 参照

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1976 年 4 月 28 日

内容：効能・効果のうち、以下の適応に対して有効と判定する根拠がないとされました。

アレルギー性疾患、糖尿病の補助療法、悪阻、円形脱毛症、尋常性毛瘡、網膜疾患、眼精疲労、視神経炎

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| HOT（9桁）番号 | 薬価基準収載<br>医薬品コード | レセプト<br>電算コード |
|-----------|------------------|---------------|
| 106919801 | 3131400A3046     | 643130018     |

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 第十五改正 日本薬局方解説書, C-3622 (2006)
- 2) JPDI 2001, 1503, じほう, (2001)
- 3) The United States Dispensatory, 27th ed., 1018 (1973)
- 4) Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed., 1555 (1985)
- 5) 斎藤輝男, ビタミン, **45**, 233 (1972)
- 6) 斎藤輝男, ビタミン, **46**, 227 (1972)
- 7) 堤 正哉, ビタミン, **11**, 547 (1956)
- 8) 扶桑薬品工業株式会社 社内資料
- 9) 心臓, **8**, 1433 (1976)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

### XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし